



**Instituto Nacional de Cardiologia**

**Coordenação de Ensino e Pesquisa**

**Programa de Pós-Graduação**

**Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde**

Eficácia e segurança de darvadstrocel para  
tratamento de fístula perianal complexa em adultos  
com doença de Crohn

Isandra Oliveira Meirelles

Setembro/2019

## Sumário

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	3
2. TECNOLOGIA.....	6
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	10
4. RESULTADOS.....	12
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	20
6. RECOMENDAÇÃO.....	21
7. REFERÊNCIAS.....	21

## 1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

### 1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença de Crohn (DC) está entre as principais representantes das doenças inflamatórias intestinais (DII). Essas doenças são caracterizadas por serem recorrentes, mediadas por mecanismos imunológicos e terem como principal manifestação o processo inflamatório crônico do intestino (1).

As DII geralmente cursam com sintomas debilitantes como diarreia grave, sangramento retal, vômito e anorexia, que impactam na qualidade de vida, capacidade laborativa e aspectos socioeconômicos dos pacientes e familiares (2).

As DII eram consideradas raras até meados do século XX, na América do Norte e Europa. Após a II Guerra Mundial, houve um aumento constante dessas doenças nos países industrializados da América do Norte e do norte europeu. A incidência e a prevalência da DC variam de acordo com a região geográfica, fatores ambientais, grupos étnicos e fenômenos de imigração. A incidência anual de DC na América do Norte é de 3,1 a 20,2 casos em 100 mil habitantes e a prevalência de 201 casos a cada 100 mil habitantes (2).

Nos últimos anos vem se observando uma alteração na distribuição geográfica clássica das DII, com taxas crescentes de incidência e prevalência em regiões tradicionalmente pouco afetadas, como América do Sul, Ásia e leste europeu (3).

Os resultados de uma revisão sistemática publicada em 2017 por CNg e colaboradores, mostram uma tendência à estabilização das taxas de incidência e aumento da prevalência de DII em países altamente desenvolvidos, como Estados Unidos, países europeus, Austrália e Nova Zelândia e aumento progressivo de incidência e prevalência em países em desenvolvimento como o Brasil e alguns países asiáticos e africanos, que se tornaram mais industrializados e ocidentalizados ao longo do século XXI (4).

O Brasil é considerado um país de baixa incidência e prevalência de DII. Entre 1990 e 2016 a taxa de incidência de DC variou entre 0,81 a 1,94 por 100 mil habitantes, e a de prevalência entre 6,76 a 25 casos em 100 mil habitantes (4).

A dificuldade da condução de estudos nacionais sobre DII está relacionada à dificuldade de obtenção de dados epidemiológicos, em parte devido à falta de sistemas informacionais integrados e a não obrigatoriedade da notificação de diagnóstico das DII. Estudos regionais vêm sendo realizados, o que pode fornecer ainda de maneira incipiente, melhores dados sobre prevalência e incidência (5).

Um estudo publicado por Victoria e colaboradores (6) mostrou um aumento progressivo da incidência das DII no estado de São Paulo, entre 1986 e 2005 de 1,6 para 11,75 casos em 100 mil habitantes para as mulheres e de 0,49 para 7,77 casos em 100 mil habitantes para homens. A prevalência estimada na cidade de São Paulo foi de 14,8 casos por 100 mil habitantes (6).

A DC não é curável e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. Acontece principalmente entre a segunda e a terceira década de vida, mas pode acometer pessoas em qualquer faixa etária. Além das manifestações gastrointestinais, também podem ocorrer manifestações extraintestinais, sendo as mais comuns, oftalmológicas, dermatológicas e reumatológicas (3).

A DC pode afetar o trato gastrointestinal (TGI) por completo, desde a boca até o ânus. Os episódios inflamatórios são intermitentes e provocam lesões transmuralis, ou seja, que comprometem toda a parede do intestino, intercaladas com áreas de mucosa saudável. Pode ser classificada em inflamatória, fistulosa ou fibroestenossante (2).

O diagnóstico da DC pode ser difícil devido à heterogeneidade dos sintomas, podendo se confundir com a retocolite ulcerativa ou infecções gastrointestinais. A confirmação diagnóstica é realizada através da combinação de exames de imagem, endoscopia e análise histológica. A endoscopia é considerada padrão ouro para mensurar a atividade da DC e para acompanhamento de resposta terapêutica dos agentes utilizados no tratamento (7).

O escore padrão ouro para medir a atividade da DC, diferenciando doença ativa e em remissão é o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC). O Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) (figura 1), também frequentemente utilizado, é mais simples e mantém boa correlação com o IADC (7).

Figura 1 – Índice de Harvey-Bradshaw

VARIÁVEL	DESCRIÇÃO	ESCORE
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artralgia</li> <li>• Uveíte</li> <li>• Eritema nodoso</li> <li>• Úlceras aftosas</li> <li>• Pioderma gangrenoso</li> <li>• Fissura anal</li> <li>• Nova fistula</li> <li>• Abscesso</li> </ul>
	Total	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

Fonte: Brasil, 2014 (7)

As fístulas perianais são descritas como uma complicação frequente durante a evolução da DC, acometendo 30 a 40% dos pacientes nas primeiras duas décadas após o diagnóstico, especialmente aqueles com doença colônica ou retal. As fístulas caracterizam-se por uma comunicação anormal entre o canal anal e a pele ao redor do ânus (perianal), e é um sinal de pior prognóstico da doença. Geralmente estão associadas a um importante comprometimento da qualidade de vida e alta morbidade com dor perianal, inchaço, drenagem espontânea de pus, fezes ou sangue da abertura da fístula, e febre no caso de formação de abscesso. (8).

As fístulas podem ser simples, aquelas em que o trajeto fistuloso é mais superficial, são de fácil tratamento e baixa recorrência. Mas também podem ser complexas, com o trajeto fistuloso comprometendo a musculatura do esfíncter anal ou alguma estrutura acima desta. São de difícil tratamento quando comparadas às fístulas simples. Estão associadas a maiores taxas de recorrência e seu tratamento pode trazer prejuízo à continência fecal. Cerca de 70-80% das fístulas perianais secundárias à DC são complexas (9, 10).

## 1.2 - Tratamento recomendado

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PDCT) para Doença de Crohn, estão indicados para tratamento de DC complicadas por fístulas perianais complexas, os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF), infliximabe ou adalimumabe, quando não houver resposta a metronidazol ou ciprofloxacino e azatioprina (7).

O PCDT recomenda que o infliximabe seja administrado na dose de 5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, seguido de 5 mg/kg a cada 8 semanas; e o adalimumabe na dose de 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2, e após, 40 mg a cada 2 semanas (7).

## 2. TECNOLOGIA

O darvadstrocel é um medicamento constituído por células-tronco mesenquimais, e se apresenta como uma alternativa promissora no tratamento da DC perianal. Essas células são precursoras não hematopoiéticas de células do tecido conjuntivo com propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Alguns ensaios clínicos vêm sendo conduzidos, demonstrando que alguns pacientes se beneficiaram clinicamente com cicatrização completa ou parcial de fístulas perianais complexas (11).

Das principais agências regulatórias, este medicamento está aprovado somente pela European Medicines Agency (EMA). Recebeu autorização para comercialização pela Takeda Pharma S/A, em 04 de abril de 2018, com indicação para tratamento de fístula perianal complexa em adultos com DC, quando não houver resposta a, no mínimo, um tratamento convencional ou tratamento com imunobiológicos. Está disponível no mercado em frascos de 6 mL contendo 30 milhões de células-tronco mesenquimais adultas extraídas de tecido adiposo (12)

Uma dose única de 120 milhões células é suficiente para o tratamento de até duas aberturas internas e até três aberturas externas, isso significa que é possível tratar até três tratos de fístula com essa dose (12).

É preciso ter certeza que não haja abscessos e que a mucosa acometida tenha um índice de doença inflamatória moderada ou inativo. No caso de abscessos, é necessário fazer incisão e drenagem (12).

Antes da administração de darvadstrocel, as fístulas precisam passar por um condicionamento, seguindo as etapas (12):

- 1) Injeção de cloreto de sódio 0,9% para identificar as aberturas internas da fístula;
- 2) Curetagem de todos os tratos da fístula;
- 3) Sutura das aberturas internas.

Após o condicionamento, a injeção do darvadstrocel pode ser feita ao redor das aberturas internas e externas da fístula ou ao longo da parede do trato da fístula (12).

Os eventos adversos mais comuns são abscesso anal, proctalgia e fístula anal (12).

Assim, este parecer técnico foi idealizado com o objetivo de realizar uma avaliação dos desfechos de eficácia e segurança do darvadstrocel como um primeiro passo para definir os potenciais benefícios e riscos deste medicamento como terapia alternativa, comparado ao infliximabe e adalimumabe, para os pacientes com DC complicada por fístula perianal complexa.

## **2.1 Comparadores**

### **2.1.1 Infliximabe**

O infliximabe é um anticorpo monoclonal, humano-murino, anti-TNF $\alpha$ , comercializado como pó liofilizado em frasco-ampola (FA) contendo 100 mg de medicamento para ser reconstituído em 10 mL de água, e após, diluído em 250 mL de soro fisiológico 0,9%. As indicações presentes na bula para pacientes adultos são artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, psoríase, doença de Crohn, doença de Crohn fistulizante, colite e retocolite ulcerativa. Em crianças, o infliximabe é indicado somente para DC. A posologia recomendada para tratamento de DC moderada a grave em adultos segue o regime de indução com infusão intravenosa de 5 mg/kg de infliximabe nas semanas 0, 2 e 6, seguido de um regime de manutenção de 5 mg/kg a cada 8 semanas. Os pacientes que apresentarem resposta incompleta durante a fase de manutenção podem ter reajuste de dose pra 10 mg/kg. O tempo de infusão é de no

mínimo 2 horas e recomenda-se um período de observação de 1 hora após o término da infusão (13).

Os eventos adversos mais comuns são infecção viral, rubor, infecção das vias áreas superiores e inferiores, náusea, diarreia, dor abdominal, dispepsia, mialgia, artralgia, dor nas costas e transaminases hepáticas elevadas (13). Na tabela 1 são apresentados os registros válidos de infliximabe na ANVISA (14).

**Tabela 1 – Produtos contendo infliximabe com registros aprovados pela ANVISA**

<b>Nome comercial</b>	<b>Registro</b>	<b>Empresa</b>	<b>Vencimento</b>
<i>Bio Manguinhos infiximabe</i>	110630142	Fundação Oswaldo Cruz	06/2020
<i>Remicade</i>	112363403	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda	05/2022
<i>Remsima</i>	192160001	Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda	04/2020
<i>Xilfya</i>	121100448	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda	05/2024
<i>Renflexis</i>	159210002	Samsung Bioepis br Pharmaceutical Ltda	07/2023

Fonte: ANVISA (14)

### 2.1.2 Adalimumabe

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal, unicamente humano, anti-TNF- $\alpha$  comercializado como solução para injeção subcutânea em seringas ou canetas de 40 mg. Está indicado para artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, DC, colite e retocolite ulcerativa, psoríase em placas, artrite idiopática juvenil poliarticular. Em adultos com DC a posologia recomendada é administração de 160 mg na semana 0



(uma aplicação por dia durante 4 dias ou 2 aplicações por 2 dias), 80 mg na semana 2 (2 injeções no mesmo dia), e 40 mg a cada 14 dias a partir da semana 4. Os eventos adversos muito comuns são infecções de vias aéreas superiores e inferiores, leucopenia, anemia, hipersensibilidade, aumento de lipídeos, alterações de humor, ansiedade, insônia, dor de cabeça, dor abdominal, náusea, vômito, elevação de enzimas hepáticas, rash, dor musculoesquelética e reação no local da injeção (15). Na tabela 2 são apresentados os medicamentos com registro válido na ANVISA (14).

**Tabela 2 – Produtos contendo adalimumabe com registro válido na ANVISA**

<b>Nome comercial</b>	<b>Registro</b>	<b>Empresa</b>	<b>Vencimento</b>
<i>Amgevita</i>	102440015	Amgem Biotecnologia do Brasil Ltda	04/2024
<i>Humira</i>	198600003	Abbvie Farmacêutica Ltda	04/2023

Fonte: ANVISA (14)

## **2.2 Custo do tratamento**

Os custos com medicamento foram estimados a partir do caso base de um indivíduo adulto pesando 70 kg com DC complicada por fístulas perianais. Para fins de cálculo, a duração do tratamento foi estimada em 1 ano, considerando o esquema de tratamento recomendado pelo PCDT e pela bula dos medicamentos (tabela 3).

Considerando que o ano tem 52 semanas, o consumo de frascos de infliximabe (350 mg por dose = 4 frascos de 100 mg) seria: 16 frascos até a semana 6 e mais 20 frascos (cerca de 5 aplicações no ano) para a dose de manutenção a cada 8 semanas, fazendo um total de 36 frascos. No caso do adalimumabe seriam 26 aplicações no ano num total de 30 seringas. O tratamento com darvadstrocel requer condicionamento das fístulas pré-administração, aplicação em ambiente cirúrgico com anestesia de 2 frascos nas aberturas internas e 2 frascos nas externas.

**Tabela 3 – Custos do tratamento para DC complicada por fístula perianal**

<b>Item</b>	<b>Quantidade/ ano</b>	<b>Valor unitário (R\$)</b>	<b>Valor total anual (R\$)</b>	<b>Fonte</b>
<i>Infliximabe (FA)</i>	36	2.517,17	90.618,12	Comprasnet Ata Hospital Geral de Curitiba –Comando do Exército vigente até 05/02/20. Código do material 000333447 (16)
<i>Adalimumabe (seringa)</i>	30	2.634,19	79.025,70	Comprasnet Ata Hospital Militar de Área de Porto Alegre – Comando do Exército vigente até 02/08/2020. Código do material 000290058 (16)
<i>Darvadstrocel (FA)</i>	4	62.244,52	248.978,10	NICE (Câmbio euro/real em agosto/19 £4 = R\$1) (17)
<i>Condicionamento das fístulas para aplicação de darvadstrocel – anestesia regional</i>	1	84,00	84,00	SIGTAP competência 09/2019 (18)

Fonte: elaboração própria

### 3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

#### 3.1 Pergunta estruturada

A seguinte pergunta foi estabelecida: “O darvadstrocel, em comparação ao infliximabe e ao adalimumabe, é eficaz na remissão clínica de fístula perianal complexa em adultos com doença de Crohn, com menor ocorrência de eventos adversos?”

A estrutura da pergunta conforme os componentes do acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador, Outcomes/Desfechos) encontra-se na tabela 4.

**Tabela 4 – Pergunta Estruturada**

<b>População</b>	Adultos com Doença de Crohn complicada por fístula perianal complexa
<b>Intervenção</b>	Darvadstrocel
<b>Comparador</b>	Infliximabe e adalimumabe
<b>Desfechos</b>	Eficácia: Remissão clínica (fechamento das fístulas) Segurança: eventos adversos (abcesso)

Fonte: elaboração própria

### 3.2 Busca por evidências

Foi realizada uma busca por evidências, em fevereiro de 2019, na base Medline com intuito de realizar uma revisão rápida da literatura a partir da pergunta estruturada. Não houve restrição de idioma e período das buscas foi definido em 20 anos. Como não foram encontrados estudos de comparação direta entre a intervenção e os comparadores, foi necessário construir uma busca para cada alternativa terapêutica. As estratégias de busca encontram-se descritas na tabela 5.

**Tabela 5 – Estratégias de busca para intervenção e comparadores na base de dados Medline**

<b>Darvadstrocel</b>	(((((Crohn Disease[MeSH Terms]) OR crohn's disease) AND stem cell) OR mesenchymal stem cell) AND fistula) AND treatment outcome[MeSH Terms]
<b>Infliximabe</b>	(((((Crohn Disease[MeSH Terms]) OR crohn's disease[Title/Abstract]) AND infliximab[MeSH Terms]) OR infliximab[Title/Abstract]) AND fistula[MeSH Terms]) AND treatment outcome[MeSH Terms]
<b>Adalimumabe</b>	(((((Crohn Disease[MeSH Terms]) OR crohn's disease[Title/Abstract]) AND adalimumab[MeSH Terms]) OR adalimumab[Title/Abstract]) AND fistula[MeSH Terms]) AND treatment outcome[MeSH Terms]

Fonte: elaboração própria

Os motivos de exclusão dos artigos em cada busca foram: o desenho do estudo não ser ensaio clínico randomizado e comparadores diferentes de placebo.

A qualidade da evidência foi avaliada pela ferramenta Risco de Viés da Cochrane (Cochrane Risk of Bias – RoB versão 2.0) (19).

Foi realizada a extração de dados referentes aos desfechos nos estudos selecionados e a análise por comparação indireta, uma técnica aplicada com a inclusão de estudos que usam no grupo controle um comparador comum para as intervenções de interesse.

### **3.3 Análise estatística**

Realizada metanálise de comparação indireta por meio do plug-in R MTC Jags do R Commander versão 2.3-2 (20), cuja técnica de análise se resume a incluir na metanálise estudos que adotaram o mesmo comparador para os dois tratamentos. Por exemplo, sabe-se que o tratamento A é sabidamente superior ao placebo. Se B é superior a A em um ECR, conseqüentemente, espera-se que B seja melhor que o placebo (21).

## **4. RESULTADOS**

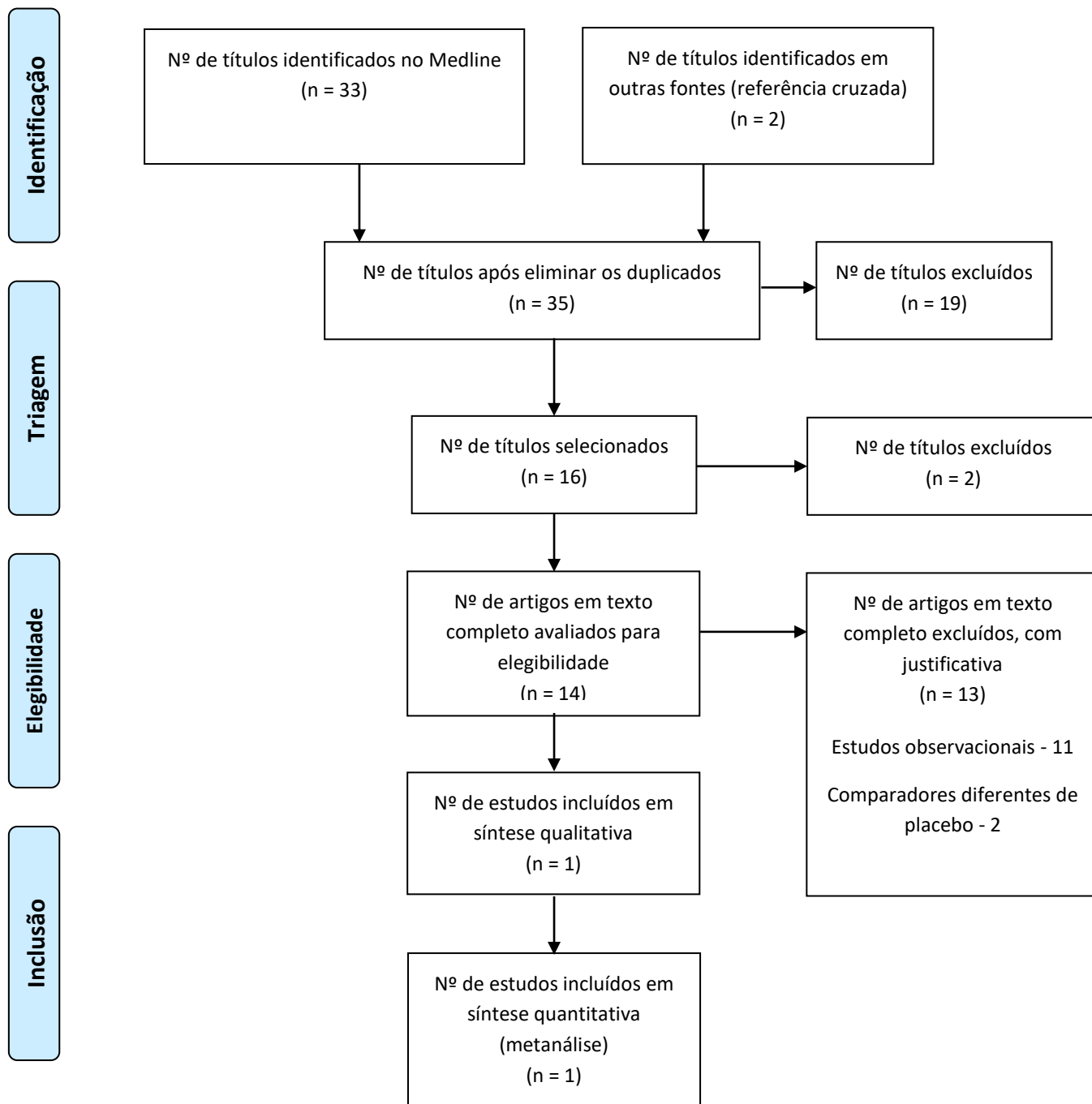
### **4.1 Resultados da análise das evidências**

Nas figuras 2, 3 e 4 estão sintetizados os resultados das buscas. Foram recuperados nas 3 estratégias utilizadas um total de 214 artigos e utilizados 3 pra análise. Os resumos dos estudos incluídos na análise qualitativa encontram-se na tabela 6. Todos os estudos avaliaram a significância estatística considerando o p valor 0,05. Os desfechos primários foram analisados pelo teste Cochran-Mantel-Haenszel. O risco de viés dos estudos incluídos na análise foi avaliado como demonstrado abaixo (figura 5).

Figura 2 – Fluxo de seleção dos artigos usando a estratégia de busca para darvadstrocel



## Fluxograma PRISMA 2009

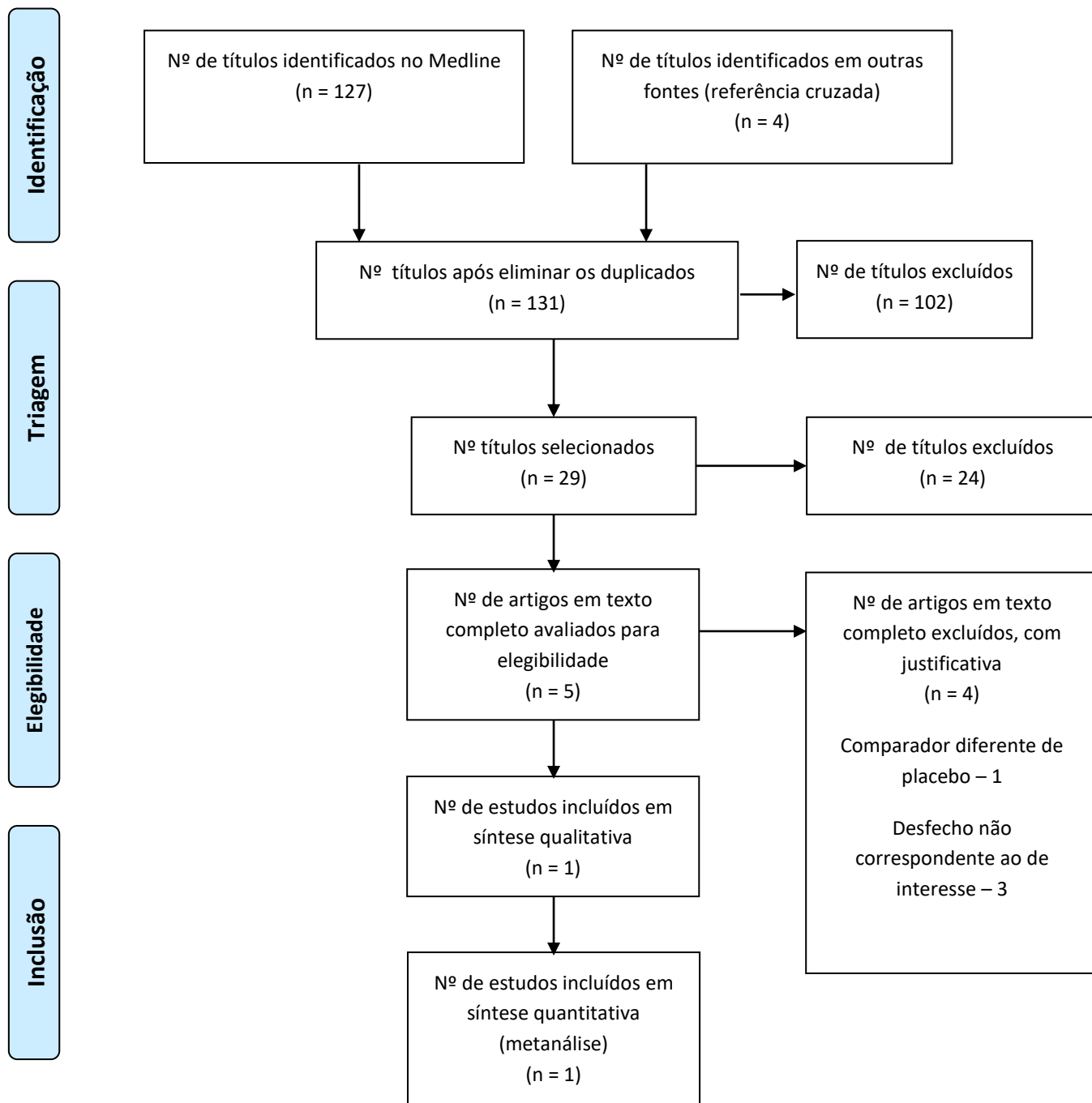


Tradução para o idioma português do documento: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org). Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad

Figura 3 – Fluxo de seleção dos artigos usando a estratégia de busca para infliximabe



### Fluxograma PRISMA 2009

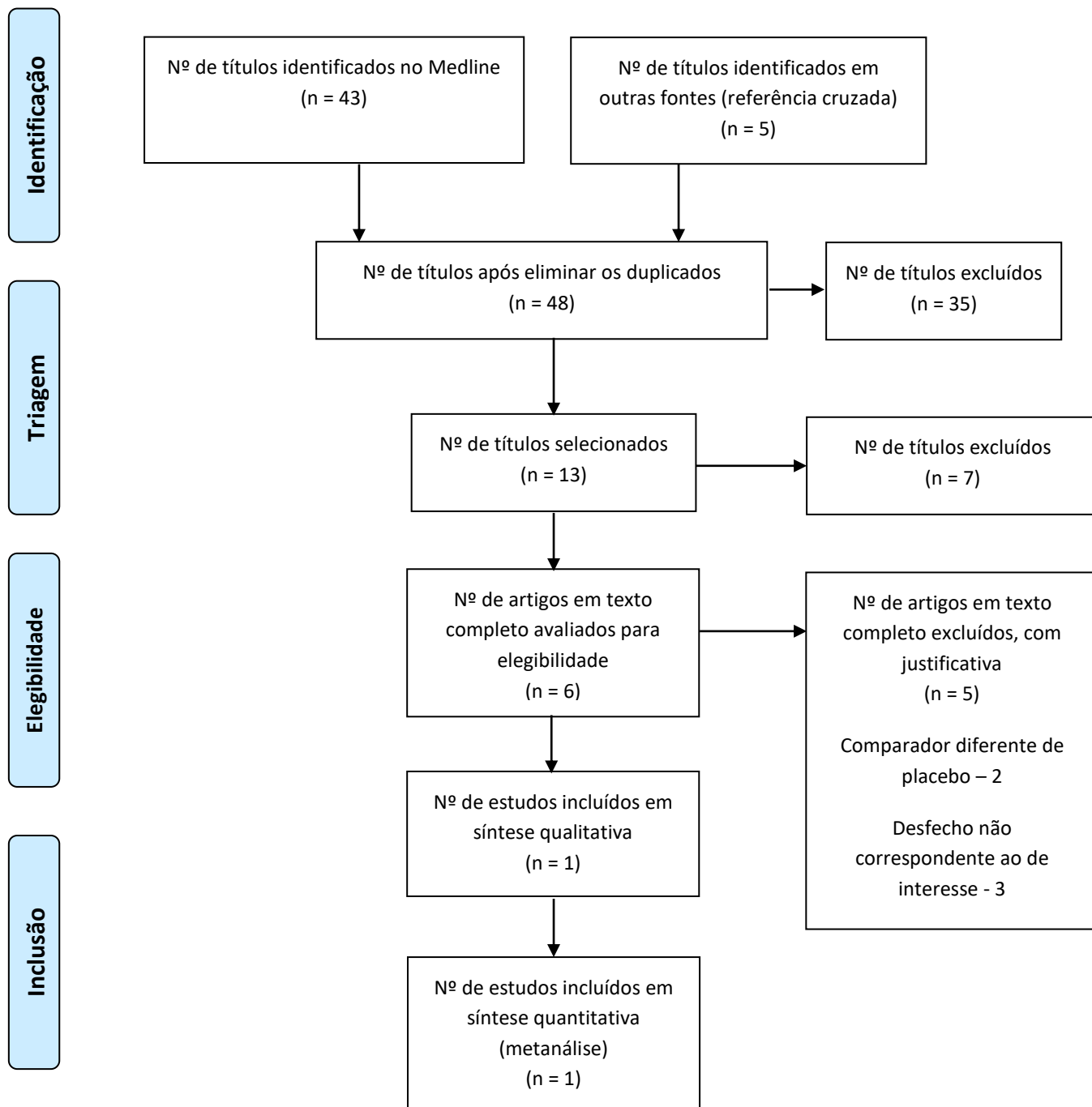


Tradução para o idioma português do documento: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org). Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad

Figura 4 – Fluxo de seleção dos artigos usando a estratégia de busca para adalimumabe



## Fluxograma PRISMA 2009



Tradução para o idioma português do documento: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org). Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad

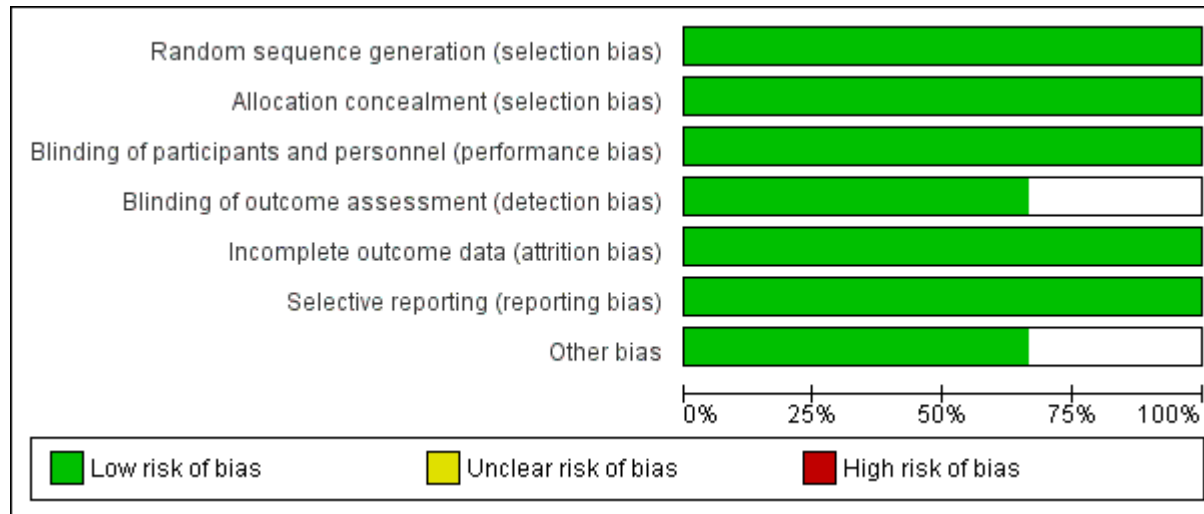
**Tabela 6 - Resumo dos artigos para análise qualitativa**

<b>Autor</b>	<b>População</b>	<b>Intervenção</b>	<b>N (intervenção/controle)</b>	<b>Desfechos de interesse avaliados</b>	<b>Resultados</b>
<i>Colombel, 2007(28)</i>	Adultos com DC por mínimo 4 meses; IADC entre 220-450; tratados anteriormente com medicamentos convencionais ou imunobiológicos	Adalimumabe	117 (70/47)	Fechamento da fístula na semana 26; frequência de abscesso	Fechamento da fístula em 21 pacientes do grupo intervenção e 6 no grupo controle; 8 pacientes apresentaram abscesso no grupo intervenção e 5 no grupo controle
<i>Panés, 2016 (11)</i>	Adultos com DC por no mínimo 6 meses; IADC $\leq$ 220 e com fístula perianal complexa; tratados anteriormente com medicamentos convencionais ou imunobiológicos	Darvadstrocel	212 (107/105)	Fechamento da fístula na semana 24; frequência de abscesso	Fechamento da fístula em 53 pacientes do grupo intervenção e 36 no grupo controle; 32 pacientes apresentaram abscesso no grupo intervenção e 34 no grupo controle
<i>Present, 1999 (22)</i>	Adultos com DC e fístula perianal por no mínimo 3 meses; tratados anteriormente com tratamento convencional	Infliximabe	94 (63/31)	Frequência de abscesso	7 pacientes apresentaram abscesso no grupo intervenção e 1 no grupo controle

DC = Doença de Crohn ; IADC = Índice de Atividade da Doença de Crohn  
 Fonte: elaboração própria



Figura 5 – Gráfico de risco de viés

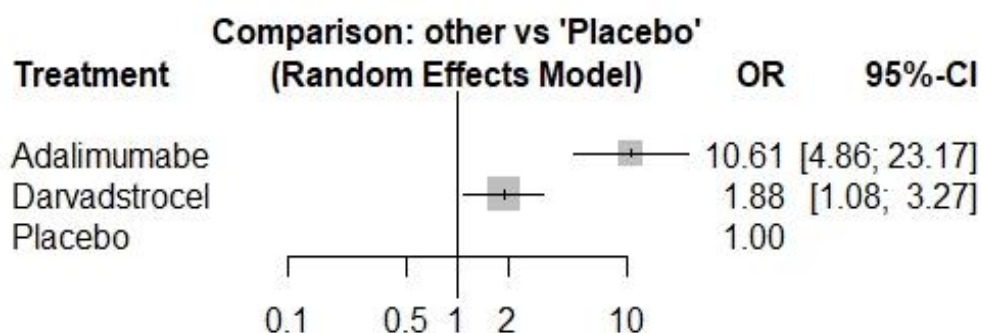


Fonte: Review manager 5.3

### Comparação indireta

A comparação indireta entre os estudos demonstrou que em relação ao placebo, o darvadstrocel aumenta em 88% a chance de fechamento da fístula, e o adalimumabe aumenta em, aproximadamente, 10 vezes (figura 6). O estudo de Present, 1999 não foi incluído nessa avaliação, porque a mensuração da eficácia foi definida como redução de 50% ou mais do número de fístulas, observada em duas visitas clínicas consecutivas (22).

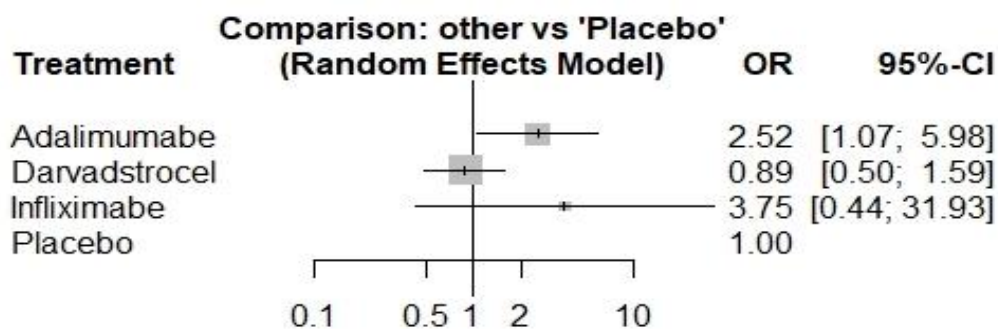
Figura 6 – Gráfico de forest plot com representação do desfecho de eficácia



Fonte: R Commander versão 2.3-2

Por outro lado, o darvdstrocel mostrou ser o medicamentos mais seguro, reduzindo a ocorrência de abscesso em, aproximadamente, 10%. Enquanto o uso de adalimumabe e infliximabe aumentam 2,5 e 3,7 vezes, respectivamente, a chance de ocorrência de abscesso em relação ao placebo (figura 7).

Figura 7 – Gráfico forest plot com representação do desfecho de segurança



Fonte: R Commander versão 2.3-2

## 4.2 Interpretação dos resultados

As comparações diretas em ensaios clínicos, por meio de grupos de tratamento, produzem resultados mais confiáveis. O lançamento de inúmeras novas alternativas terapêuticas dificulta a comparação direta entre todas. Os ensaios clínicos randomizados para aprovação de novos tratamentos, frequentemente, usam como comparador placebo ou o tratamento padrão ouro (23).

Ainda assim, é possível avaliar a eficácia relativa de dois tratamentos quando não são encontrados estudos de comparação direta, mas cada um deles foi comparado a outros tratamentos, usando o método de metanálise de rede ou comparação indireta.

Nas buscas por evidências não foram encontrados artigos de comparação direta entre darvadstrocel e infliximabe ou adalimumabe. Por isso, neste parecer optou-se por realizar uma comparação indireta, adotando o placebo como comparador comum por ser o mais observado nas referências.

Ainda como limitação da construção do parecer, pode ser citado o baixo número de estudos que avaliavam como desfecho principal fechamento da fístula. Em muitos casos, o desfecho de eficácia era avaliado por escores de atividade da DC. A avaliação por esses sistemas incluem variáveis subjetivas, podendo ocorrer variabilidade de resultados pelos profissionais. O índice encontrado pode ter baixa correlação com o estado clínico do paciente (24). Por este motivo, foram incluídos poucos estudos na metanálise com um número pequeno de participantes, resultando em baixa confiança na estimativa de efeito.

Os resultados apresentados demonstram que o adalimumabe é superior ao darvadstrocel na indução do fechamento da fístula.

Em relação a manutenção do efeito, tanto o darvadstrocel quanto infliximabe e adalimumabe tem resultados de acompanhamento a longo prazo, por até 2 anos de tratamento.

Um estudo de acompanhamento mostrou que os 195 pacientes que responderam ao tratamento de indução com infliximabe 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, foram randomizados para receber infliximabe 5 mg/kg a cada 8 semanas ou placebo

(25,26). Na semana 54, 36% dos pacientes em manutenção com infliximabe alcançaram cessação da drenagem de todas fístulas em comparação a 19% no grupo placebo (26).

A avaliação clínica do fechamento da fístula no estudo de Panés, 2016 (11) foi mantida por 52 semanas. Na semana 52, 56,3% dos pacientes tratados com darvadstrocel alcançaram fechamento da fístula versus 38,6% no grupo placebo (27).

Os pacientes no estudo de Colombel, 2007 (28) foram acompanhados por 2 anos em um estudo de extensão ADHERE (28). Dos 70 pacientes em uso de adalimumabe, aproximadamente 60% obtiveram fechamento das fístulas na semana 60 (29).

O darvadstrocel apresentou uma redução da ocorrência de abscesso em comparação ao tratamento com infliximabe e adalimumabe, mas seu benefício é modesto frente a chance de 10 vezes de fechamento da fístula com adalimumabe.

Além disso, a administração de darvadstrocel requer uma preparação cirúrgica o que pode dificultar a disseminação de seu uso, pois seriam necessários profissionais habilitados para o procedimento. Enquanto o adalimumabe pode ser administrado por via subcutânea, e o infliximabe por via intravenosa.

## 5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

O darvadstrocel não foi recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) por ter demonstrado benefício modesto em relação ao placebo e pela escassez de resultados confiáveis de acompanhamento a longo prazo. O comitê do NICE não obteve uma estimativa de custo-efetividade conclusiva, mas a empresa apresentou uma estimativa de custo-efetividade do caso base de R\$ 86.740/QALY (£ 21.685/QALY). A longo prazo, o grupo de revisão de evidência do NICE calculou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 572.524/QALY (£ 143.131/QALY) (17).

## 6. RECOMENDAÇÃO

O darvadstrocel não está recomendado para o tratamento de fístula perianal complexa em adultos com doença de Crohn, com alta qualidade da evidência, com base nestes achados.

## 7. REFERÊNCIAS

- 1- Zaltman, C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? *Cad, Saúde Pública*. Maio, 2007. 23 (5): 992-993.
- 2- Gajendran, M; Loganathan, P; Catinella, AP; Hashash, JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-month*. 2018. 64: 20-57.
- 3- Gasparini, RG. Incidência e prevalência de doenças inflamatórias intestinais no estado de São Paulo – Brasil. Tese de doutorado. 2018. 91p.
- 4- CNg, S; Shi, H; Hamidi, N; Underwood, FE; Tang, W; *et al*. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. 2017. 390 (23): 2769 – 2778.
- 5- Kleinubing-Junior, H; Pinho, MSL; Ferreira, LC; Bachtold, GA; Merki, A. Perfil dos pacientes ambulatoriais com doenças inflamatórias intestinais. *Arq. Bras. Cir Diag*. 2011. 24 (3): 200-203.
- 6- Victoria, CR; Sasaki, LY; Nunes, HRC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of são paulo state, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009. 46 (1): 20-25.
- 7- Brasil. Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn. 28p.
- 8- Klag, T; Goetz, M; Stange, EF; Wehkamp, J. Medical Therapy of Perianal Crohn's Disease. *Viszeralmedizin*. 2015. 31: 265-272.
- 9- Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB, Frizelle, FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012. 55:773–7.
- 10- Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003. 17:1145–1151.

- 11- Panés, J; García-Olmo, D; Assche, GA; Colombel, JF; Reinish, W; Baumgart, DC; *et al.* Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. 2016. The Lancet. 10p.
- 12- Sumário das características do produto. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alofisel-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_en.pdf)> Acessado em 18/11/2018.
- 13- Infliximabe [Bula]. Suíça: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 2018.
- 14- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [homepage na internet]. Consultas/Medicamentos [acesso em setembro/2019]. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>
- 15- Adalimumabe [Bula]. Alemanha: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG. 2015.
- 16- Portal de Compras do Governo Federal – Comprasnet [homepage na internet]. Atas de registro de preço por material/serviço [acesso em setembro/2019]. Disponível em <<http://comprasnet.gov.br/aceso.asp?url=/Livre/Ata/ConsultaAta00.asp>>
- 17- National Institute for Health and Care Excellence. Darvadstrocel for treating complex perianal fistulas in Crohn's disease. Appraisal Consultation Document. 2018. 19p.
- 18- SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Medicamentos, Procedimentos e OPM do SUS [acesso em setembro/2019]. Disponível em <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>
- 19- Higgins JPT, Savovic J, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. 52p.
- 20- R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- 21- Lumley, T. Network metaanalysis for indirect treatment comparisons. Statist. Med. 2002; 21: 2313-2324.
- 22- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999; 340(18): 1398–405.
- 23- Rücker, G. Networks metaanalysis, electrical networks and graph theory. Res. Syn. Meth. 2012. 13p.
- 24- Cardia W, Elias CF, Fernandes SF, Araújo E. Avaliação da Atividade da Doença de Crohn pelo Índice CAFIC estabelecido pelo Raciocínio Difuso. Disponível

em

<[https://www.researchgate.net/profile/Ernesto\\_Araujo/publication/242240946\\_Avaliacao\\_da\\_Atividade\\_da\\_Doenca\\_de\\_Crohn\\_pelo\\_Indice\\_CAFIC\\_estabelecido\\_pelo\\_Raciocinio\\_Difuso/links/53fe0a4c0cf21edafd13b3e4/Avaliacao-da-Atividade-da-Doenca-de-Crohn-pelo-Indice-CAFIC-estabelecido-pelo-Raciocinio-Difuso.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Ernesto_Araujo/publication/242240946_Avaliacao_da_Atividade_da_Doenca_de_Crohn_pelo_Indice_CAFIC_estabelecido_pelo_Raciocinio_Difuso/links/53fe0a4c0cf21edafd13b3e4/Avaliacao-da-Atividade-da-Doenca-de-Crohn-pelo-Indice-CAFIC-estabelecido-pelo-Raciocinio-Difuso.pdf)> Acesso em 18/02/2019.

- 25- Sands B, Van Deventer S, Bernstein C. Long-term treatment of fistulizing Crohn's disease: response to infliximab in ACCENT II trials through 54 weeks. *Gastroenterology* 2002; 122: A81(Abtract).
- 26- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–85.
- 27- Panés, J; García-Olmo, D; Assche, GA; Colombel, JF; Reinish, W; Baumgart, DC; *et al.* Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154: 1334-1342.
- 28- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52–65.
- 29- Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, Haens GD, *et al.* Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009; 58: 940-948.